

# リキッドバイオプシーを用いた局所進行直腸癌術前 治療症例の治療効果予測に関する研究

著者	村橋 賢
号	89
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第4065号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00129503">http://hdl.handle.net/10097/00129503</a>

氏 名	むらはし さとし 村橋 賢		
学 位 の 種 類	博士 (医学)		
学位授与年月日	2020 年 3 月 25 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項		
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻		
学 位 論 文 題 目	リキッドバイオプシーを用いた局所進行直腸癌術前治療症例の 治療効果予測に関する研究		
論文審査委員	主査 教授 石田 孝宣	教授 佐野 武	
	教授 古川 徹	教授 正宗 淳	

## 論 文 内 容 要 旨

局所進行直腸癌 (locally advanced rectal cancer; LARC) に対する標準治療は集学的治療であり、術前化学放射線治療(chemoradiation therapy; CRT)を行い、その後根治術を施行する。術前 CRT の主目的は局所再発の低下であるが、CRT の副次的な目的として腫瘍縮小効果がある。術前 CRT により一部の症例では病理学的完全奏効 (pathological complete response; pCR) が得られる。これを背景に近年、LARC の治療アプローチの一つに watch and wait の考え方が出てきた。これは pCR が予想される症例に対して、術前 CRT 後に切除せずに経過観察する方法である。しかし、内視鏡や MRI のような臨床で用いるモダリティによる pCR の診断精度は十分なものではないため、術前 CRT の治療効果を正確に反映する新たなバイオマーカーが期待されている。近年、注目されているバイオマーカーとしてリキッドバイオプシー、特に Circulating tumor DNA (ctDNA) は低侵襲でありながら、腫瘍の全体像や治療効果、再発のモニタリングに有用であることが報告されている。大腸癌領域でも ctDNA は術後再発や化学療法の治療効果に関する有用性についての報告はあるが、直腸癌に対する術前 CRT の治療効果予測に関する研究は少数である。Watch and wait アプローチでは pCR の正確な予測が重要であり、本研究では LARC の血漿サンプルを用いて、継続的に ctDNA の定量的解析を行い、術前治療効果予測における ctDNA の有用性を検討した。さらに、切除症例に関しては術後の血漿サンプルも用いて、再発と定量的 ctDNA との関連を検討した。がん研究会有明病院で術前治療を施行した LARC85 例 222 血漿サンプルを用いて、アンプリコンベースの次世代シーケンス法による ctDNA 解析を行なった。14 遺伝子の 240 を超えるホットスポットの変異アレル割合 (mutant allele fraction; MAF) を ctDNA として扱い、MAF 平均値を ctDNA レベルと定義した。術前治療開始前では 57.6% の症例で、術前治療後では 22.3% の症例で ctDNA を検出した。ctDNA は術前治療により有意に減少した ( $P = 0.0003$ )。ctDNA 減少率 ( $\geq 80\%$ ) は術前治療後の CR に関する独立した予測因子である可能性が示唆された (OR 8.4, 95%CI 1.2-172,  $P = 0.030$ )。また、術後 ctDNA レベルと術後 CEA はそれぞれ術後再発に関する独立した予測因子である可能性が示唆され (HR 7.8, 95%CI 1.5-46,  $P = 0.013$ )、これらを組み合わせて術後再発との関連を検討すると、両者とも高値の場合は再発リスクが最も高かった。術前治療を施行する LARC において、継続的 ctDNA 解析が術前治療効果および術後再発の予測に有用である可能性が示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 リキッドバイオプシーを用いた局所進行直腸癌術前治療症例の治療効果予測に関する研究

所属専攻・分野名 医科学専攻・がん治療外科学分野

学籍番号 B6MD5123 氏名 村橋 賢

局所進行直腸癌に対する標準治療は集学的治療であり、術前化学放射線治療(chemoradiation therapy; CRT)を行い、その後根治術を施行する。術前 CRT の主目的は局所再発の低下であるが、CRT の副次的な目的として腫瘍縮小効果がある。さらに一部の症例では病理学的完全奏効 (pathological complete response; pCR) が得られる。これを背景に、pCR が予想される症例に対して術前 CRT 後に切除せずに経過観察する watch and wait の考え方が注目されている。しかし、臨床で用いるモダリティによる pCR の診断精度は十分なものではない。そこで本研究では、腫瘍の全体像や治療効果、再発のバイオマーカーとして期待される Circulating tumor DNA (ctDNA)が、進行直腸癌術前治療の治療効果予測に関して有用かどうか検討した。

術前治療施行し、その後根治術あるいは Watch and wait を行なった局所進行直腸癌 85 例を用いて継続的にアンプリコンベースの次世代シーケンス法による定量的 ctDNA 解析を行った。さらに、切除症例 77 例に関しては術後の血漿サンプルを用いて、再発と定量的 ctDNA との関連を検討した。14 遺伝子の 240 を超えるホットスポットの変異アレル割合 (mutant allele fraction; MAF) を ctDNA として扱い、MAF 平均値を ctDNA レベルと定義した。

ctDNA は術前治療により有意に減少し、ctDNA 減少率( $\geq 80\%$ )は術前治療後の pCR に関する独立した予測因子である可能性が示唆された。また、術後 ctDNA レベルと術後 CEA はそれぞれ術後再発に関する独立した予測因子である可能性が示唆され、これらを組み合わせて術後再発との関連を検討すると、両者とも高値の場合は再発リスクが最も高かった。

術前治療を施行する進行直腸癌において、定量的 ctDNA 解析が術前治療効果予測および術後再発予測のバイオマーカーとして有用である可能性が今回の検討で初めて示唆された。本研究で得られた所見は進行直腸癌に対する Precision medicine において重要である。今後、多くの癌関連遺伝子の ctDNA 解析と様々な臨床データを統合した研究により、症例に応じた適切な治療アプローチの選択が期待される。

本研究は、局所進行直腸癌術前治療症例を用いて定量的 ctDNA 解析を行い、治療効果との関連を検討した初めての報告である。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。